



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/165, 47/12, 47/20, 47/02, 47/26		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/05314 (43) Date de publication internationale: 12 février 1998 (12.02.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01452		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, US, VN, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Date de dépôt international: 5 août 1997 (05.08.97) <i>05. Aug 97/20 Merv</i>			
(30) Données relatives à la priorité: 96/09858 5 août 1996 (05.08.96) FR			
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SCR PHARMATOP [FR/FR]; 5, rue d'Angiviller, F-78000 Versailles (FR).		Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DIETLIN, François [FR/FR]; 17, rue du Maréchal Foch, F-78110 Le Vésinet (FR); FREDJ, Danièle [FR/FR]; 13 bis, chemin des Rouge monts, F-91190 Gis sur Yvette (FR).			
(74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; Cabinet Gefib, 85, rue Anatole France, F-92300 Levallois Perret (FR).			

(54) Title: NOVEL STABLE LIQUID PARACETAMOL COMPOSITIONS, AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Titre: NOUVELLES FORMULATIONS LIQUIDES STABLES A BASE DE PARACETAMOL ET LEUR MODE DE PREPARATION

(57) Abstract

Novel stable paracetamol compositions for use in therapeutic chemistry and specifically galenic pharmacy are disclosed. The compositions contain a solution of paracetamol in an aqueous solvent combined with a buffer having a pH of 4 to 8, and a free radical capturing agent. A water-insoluble inert gas is carefully bubbled through the aqueous solvent to remove oxygen from the medium. Said compositions may also be combined with a centrally or peripherally acting analgesic agent, and are provided as injectable compositions for relieving pain.

(57) Abrégé

L'invention concerne le domaine de la chimie thérapeutique et plus spécialement celui de la pharmacie galénique. Elle a plus particulièrement pour objet de nouvelles formulations à base de paracétamol, stables, renfermant du paracétamol en solution dans un solvant aqueux additionné d'un tampon pH 4 à 8, d'un agent capteur de radicaux libres, en prenant soin de faire barboter dans le solvant aqueux un gaz inerte, insoluble dans l'eau pour chasser l'oxygène du milieu. Les préparations selon l'invention peuvent être additionnées, en outre, d'un agent antalgique à action centrale ou à action périphérique. Utilisation sous forme de préparations injectables pour le traitement de la douleur.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

NOUVELLES FORMULATIONS LIQUIDES STABLES A BASE DE PARACETAMOL ET LEUR MODE DE PREPARATION

La présente invention concerne de nouvelles formulations antalgiques liquides, stables, à base de paracétamol, associé ou non à un dérivé analgésique.

Il est connu, depuis de nombreuses années et notamment par un article de FAIRBROTHER J.E., intitulé : Acetaminophen, paru dans Analytical Profiles of Drug Substances (1974), volume 3, Pages 1-109, que le paracétamol placé en milieu humide, et « a fortiori » également lorsqu'il se trouve en solution aqueuse, est susceptible de subir une hydrolyse pour former du p-aminophénol, lui-même susceptible de se dégrader en quinoneimine. La vitesse de dégradation du paracétamol croît avec l'augmentation de la température et à la lumière.

Par ailleurs, on a déjà largement décrit l'instabilité du paracétamol en solution aqueuse en fonction du pH de la solution. Ainsi, selon l'article « Stability of aqueous solutions of N-acetyl-p-aminophenol » (KOSHY K.T. et LACH J.I. J. Pharm. Sci., 50, (1961), pages 113-118), le paracétamol en solution aqueuse présente une instabilité qui se traduit par, en premier lieu, une hydrolyse aussi bien en milieu acide qu'en milieu alcalin. Cette dégradation est minimale à un pH voisin de 6, la demi-vie de dégradation atteignant dans ce cas 21,8 années à 25°C.

L'application de la loi d'Arrhenius à l'aide de la constante de réaction spécifique déterminée par ces auteurs conduit à calculer un temps d'environ 19 mois pour observer une baisse de 5 % du titre en paracétamol d'une solution aqueuse conservée à 25°C au pH optimum. Indépendamment de l'hydrolyse, la molécule de paracétamol subit un autre type de décomposition par formation d'une quinone-imine susceptible de se polymériser en donnant naissance à des polymères azotés.

Ces polymères et notamment ceux de N-acétyl p-benzoquinone-imine ont été décrits en outre comme étant le métabolite toxique du paracétamol, notamment cytotoxique et hémolytique. La décomposition de ce métabolite en milieu aqueux est encore plus complexe et donne naissance à de la p-benzoquinone et à de l'hydroquinone (D.DAHLIN J.Med Chem. 25 (1982) 885-886).

Dans l'état actuel de l'art et compte tenu des exigences de qualité propres à la réglementation pharmaceutique, la stabilité du paracétamol en solution aqueuse est de ce fait insuffisante et ne permet pas la réalisation de compositions pharmaceutiques liquides injectables. En conséquence la mise au point de formes 5 pharmaceutiques liquides, notamment injectables, de paracétamol, était restée sans solution.

Certains essais ont été réalisés afin de limiter la dégradation du paracétamol en solution aqueuse. Ainsi, dans un article intitulé : Stabilisation by éthylènediamine tétraacetic acid of amid and other groups in drug compound, (FOGG Q.G et 10 SUMMAN A.M, J. Clin. Pharm. Ther, 17, (1992) 107-109), il est indiqué qu'une solution aqueuse de paracétamol à 0,19% présente un taux de p-aminophénol, produit d'hydrolyse du paracétamol, qui atteint 19,8% du taux initial de paracétamol après conservation à l'obscurité pendant 120 jours. L'addition d'EDTA à raison de 0,0075%, limite cette dégradation à 7%. Par ailleurs, la distillation d'une solution 15 alcaline de paracétamol engendre une teneur de 14% en ammoniaque, en présence ou non de 1000 ppm d'acide ascorbique. En effet, l'acide ascorbique présente des propriétés satisfaisantes pour une telle stabilisation. Cependant, exposée à une lumière intense, une solution de paracétamol contenant 1000 ppm d'acide ascorbique produit malgré cela de l'ammoniaque avec un rendement de 98%. En 20 revanche, l'addition d'EDTA (0,0075%) à cette solution limite la dégradation, le rendement en ammoniaque n'excédant pas 14%.

En dépit de toutes ces tentatives, on n'avait pas pu préparer des solutions liquides aqueuses de paracétamol et notamment des solutions injectables, dont la stabilité 25 puisse être garantie.

La présente invention a pour objet de résoudre ce problème d'une manière commode et satisfaisante. Elle concerne des compositions pharmaceutiques stables renfermant du paracétamol dans un solvant aqueux additionné d'un agent anti- 30 radicalaire. Le solvant aqueux peut être de l'eau ou bien des mélanges aqueux renfermant de l'eau et un polyol comme le polyéthylène glycol (PEG) 300, 400, 1 000, 1 540, 4 000 ou 8 000, le propylène glycol ou le tétraglycol. On peut également utiliser un alcool soluble dans l'eau, comme par exemple l'éthanol.

La stabilité de ces solutions aqueuses n'est pas conditionnée seulement par le choix d'un véhicule. Elle est déterminée également par d'autres paramètres, comme l'ajustement judicieux du pH, l'élimination de l'oxygène dissout dans le véhicule et l'adjonction d'un agent anti-radicalaire ou capteur de radicaux libres.

5

L'élimination de l'oxygène dissout s'effectue commodément par barbotage d'un gaz inerte de préférence par barbotage d'azote.

10 L'agent anti-radicalaire approprié est choisi parmi les dérivés de l'acide ascorbique, les dérivés porteurs d'au moins une fonction thiol et les polyols linéaires ou cycliques.

15 Le dérivé de l'acide ascorbique est de préférence l'acide D - ou l'acide L-ascorbique, un ascorbate de métal alcalin, un ascorbate de métal alcalino-terreux ou bien encore un ester d'acide ascorbique soluble en milieu aqueux.

20 Le capteur de radicaux libres, porteur d'une fonction thiol peut être un composé organique substitués par une ou plusieurs fonctions thiol, de la série aliphatique comme la cystéine, l'acétylcystéine, l'acide thioglycolique et ses sels, l'acide thiolactique et ses sels, le dithiothréitol, le glutathion réduit, la thiourée, l' α -thioglycérol, la méthionine et l'acide mercaptoéthane sulfonique.

25 Le polyol capteur de radicaux libres est de préférence un alcool polyhydroxylé linéaire ou cyclique comme le mannitol, le sorbitol, l'inositol, l'isosorbide, le glycérol, le glucose et les propylène glycols.

Parmi les capteurs de radicaux libres dont la présence est nécessaire pour la stabilité du paracétamol, le dérivé de l'acide ascorbique actuellement préféré est l'ascorilate de sodium. Les dérivés à fonction thiol, préférés sont la cystéine, le 30 glutathion réduit, la N-acétylcystéine et l'acide mercaptoéthane sulfonique.

Il peut s'avérer avantageux d'associer plusieurs capteurs de radicaux libres dans la mesure où ils sont solubles dans l'eau et compatibles entre-eux. Un capteur de

radicaux libres particulièrement avantageux est le mannitol, le glucose, le sorbitol ou encore le glycérol. Ils peuvent être associés sans difficulté.

Il peut être avantageux d'ajouter à la préparation, un agent ou plusieurs complexants pour assurer une meilleure stabilité de la molécule du fait que le principe actif est sensible à la présence de traces métalliques susceptibles de favoriser sa dégradation.

Les agents chelatants sont par exemple l'acide nitrilo triacétique, l'acide éthylène diamino tétracétique, l'acide éthylène diamino NN' -diacétique NN' -dipropionique, l'acide éthylène diamino tétra phosphonique, l'acide 2, 2' -(éthylène dimino) dibutyrique ou l'acide éthylèneglycol bis (diaminoéthyl éther) N, N, N', N' -tétracétique et leurs sels sodiques ou calciques.

Le rôle de l'agent chelatant sera également de complexer les ions divalents (Cuivre, Zinc, Cadmium) éventuellement présents qui ont une influence défavorable sur l'évolution de la forme pendant la durée du stockage.

Le gaz utilisé pour le barbotage de la solution en vue de chasser l'oxygène peut être l'azote ou le dioxyde de carbone ou encore un gaz rare. Le gaz préféré est l'azote.

L'isotonie de la préparation peut être obtenue par ajout d'une quantité judicieusement choisie de chlorure de sodium, de glucose, de lévulose ou de chlorure de potassium, ou de chlorure de calcium, ou de gluconoglucoheptonate de calcium, ou de leurs mélanges. L'agent isotonisant préféré est le chlorure de sodium.

Le tampon utilisé est un tampon compatible avec une administration injectable à l'homme, et dont le pH peut être ajusté entre 4 et 8. Les tampons préférés sont à base d'acétates ou de phosphates d'un métal alcalin ou alcalino-terreux. Le tampon davantage préféré est l'acétate de sodium, l'hydrofenophosphate ajusté au pH requis par de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium. La concentration de ce tampon peut être comprise entre 0,1 et 10 mg/ml. La concentration préférée est incluse dans les limites de 0,25 à 5 mg/ml.

Par ailleurs, les préparations injectables doivent être stériles, et doivent pouvoir être stérilisées par la chaleur. Il est connu que dans certaines conditions, des antioxydants comme le glutathion peuvent se dégrader [FIALAIRE A. et al., J.Pharm. Biomed. Anal.. Vol 10, N° 6, p.457-460 (1992)]. Le taux de dégradation du glutathion réduit lors d'une stérilisation par la chaleur varie de 40 à 77 % selon les conditions de température retenues. Au cours de telles stérilisations, il est donc judicieux de mettre en oeuvre les moyens susceptibles de préserver l'intégrité de ces antioxydants. L'addition de complexants à des solutions aqueuses, inhibe la dégradation par la chaleur de dérivés thiols, tels que le glutathion.

10

Les compositions pharmaceutiques liquides selon l'invention sont de préférence des compositions injectables. La concentration en paracétamol de la solution peut être comprise entre 2 mg/ml et 50 mg/ml s'il s'agit de solutions dites « diluées », c'est-à-dire directement prêtes à être perfusées par voie intraveineuse et entre 60 mg/ml et 350 mg/ml s'il s'agit de solutions dites « concentrées », c'est-à-dire soit destinées à être injectées directement par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire, soit destinées à être diluées avant de les administrer en perfusion lente. Les concentrations préférées sont comprises en 5 et 20 mg/ml pour les solutions diluées et entre 100 et 250 mg/ml pour les solutions concentrées.

15

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre renfermer un autre principe actif qui renforce l'effet propre du paracétamol.

20

En particulier les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent renfermer un antalgique central comme par exemple un analgésique morphinique.

25

L'analgésique morphinique est sélectionné parmi les dérivés morphiniques d'extraction, d'hémi-synthèse ou de synthèse et les dérivés pipéridiniques choisis dans la liste suivante, sans que celle-ci soit exhaustive : buprénorphine, ciramadol, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, hydrocodone, hydromorphone, kétobémidone, lévométhadone, lévorphanol, meptazinol, méthadone, morphine, nalbuphine, nicomorphine, dizocine, diamorphine, dihydrocodéine, dipipanone, méthorphane, dextrométhorphan...

Les dérivés morphiniques préférés sont le sulfate de codéine ou le chlorhydrate de morphine.

La concentration de codéine ou du dérivé de la codéine, exprimée en codéine base,
5 est comprise entre 0,2 et 25 % de celle du paracétamol. Le dérivé de la codéine préféré est le sulfate de codéine. Sa concentration préférée est fixée entre 0,5 et 15% de celle du paracétamol.

La concentration en morphine ou en dérivé de la morphine, exprimée en morphine base, est comprise entre 0,05 et 5 % de celle du paracétamol. Le dérivé de la
10 morphine préféré est le chlorhydrate de morphine. Sa concentration préférée est fixée entre 0,5 et 15 % de celle du paracétamol.

Les compositions selon l'invention peuvent également être additionnées d'un agent anti-inflammatoire du type AINS et en particulier dérivé d'un acide phénylcétique. Un
15 exemple de tels agents est le kétoprofène, le flurbiprofène, l'acide tiaprofénique, l'acide niflumique, le diclofénac ou le naproxène.

Les compositions selon l'invention peuvent également être additionnées d'un agent anti-émétique soit neuroleptique d'action centrale tel que l'haloperidol ou la
20 chlorpromazine ou la métopimazine ou d'action gastrokinétique comme le métoclopramide ou la dompéridone ou encore un agent serotoninergique.

Les compositions selon l'invention peuvent également être additionnées d'un médicament anti-épileptique comme le valproate de sodium, le chlonazépam, la
25 carbamazépine ou la phénytoïne.

On peut également associer au paracétamol un corticostéroïde comme par exemple la prednisone, la prednisolone, la méthyl prednisone, la dexaméthasone, la bétamétasone ou un de leurs esters.

30

On peut également associer au paracétamol un antidépresseur tricyclique comme l'amitriptyline, l'imipramine, la chlomipramine.

Les concentrations en agents anti-inflammatoires peuvent s'échelonner de 0,100 g à 0,500 g pour 1.000 ml de préparation.

Pour les solutions concentrées

5 La quantité d'eau utilisée en pourcentage est de préférence supérieure à 5% du volume final et de préférence comprise entre 10 et 65%.

La quantité de propylèneglycol utilisée en pourcentage est de préférence supérieure à 5% et de préférence comprise entre 20 et 50%.

10 Le PEG utilisé est de préférence le PEG 300, le PEG 400, le PEG 1000, le PEG 1540 ou le PEG 4000. Les concentrations utilisées sont comprises entre 10 et 60% en poids. Le PEG 300 et le PEG 400 sont davantage préférés. Les concentrations préférées vont de 20 à 60%.

15 Les concentrations d'éthanol vont de 0 à 30% du volume final et de préférence vont de 0 à 20%.
Les concentrations de téraglycol utilisées n'excèdent pas 15% afin de tenir compte des quantités maximales administrables quotidiennement par voie parentérale, à savoir 0,7 ml/kg de poids corporel.

20 La concentration en glycérol varie de 0,5 à 5 % en fonction de la viscosité du milieu compatible vu le mode d'administration.

Pour les solutions diluées

25 La quantité d'eau utilisée en pourcentage est de préférence supérieure à 20% du volume final et de préférence comprise entre 25 et 100%.

La quantité de propylèneglycol utilisée est en pourcentage de préférence comprise entre 0 et 10%.

30 Le PEG utilisé est de préférence le PEG 300, le PEG 400 ou le PEG 4000. Le PEG 4000 est préféré.

Les concentrations préférées vont de 0 à 10%.

Les concentrations de tétraglycol utilisées n'excèdent pas 5%. Elles sont comprises de préférence entre 0 et 4%.

5

La concentration d'acide ascorbique ou de dérivé d'acide ascorbique qui est utilisée est de préférence supérieure à 0,05 mg/ml et d'une manière davantage préférée, comprise entre 0,15 mg/ml et 5 mg/ml. Des quantités supérieures peuvent être utilisées en effet, dans les limites de la solubilité. Des doses d'acide ascorbique ou de dérivé d'acide ascorbique plus élevées sont administrées à titre préventif ou curatif à l'homme.

10 15 La concentration en dérivé thiol est comprise entre 0,001% et 30% et d'une manière davantage préférée, comprise entre 0,005% et 0,5% pour les solutions diluées, et entre 0,1% et 20% pour les solutions concentrées.

Le pH de la solution est ajusté de préférence en tenant compte de l'optimum de stabilité du paracétamol en solution aqueuse, c'est-à-dire à un pH voisin de 6,0.

20 La composition ainsi préparée pourra être conditionnée en ampoules de verre scellées, ou en flacons de verre bouchés ou en flacons d'un polymère tel que le polyéthylène, ou en poches souples de polyéthylène, de polychlorure de vinyle ou de polypropylène.

25 La composition pourra être stérilisée par traitement thermique, par exemple à 121°C pendant 20 minutes ou bien par filtration stérilisante.

Les compositions actuellement préférées selon l'invention ont les compositions suivantes :

Solutions concentrées

Constituant	Solution injectable de paracétamol seul (par ml)	Solution injectable de paracétamol associé à un morphinique (par ml)	
		Codéine	Morphine
Paracétamol	0,160 g	0,160 g	0,160 g
Sulfate de codéine 3 H ₂ O	-	0,0036 g	-
Chlorhydrate de morphine 3 H ₂ O	-	-	0,00037 g
Propylène glycol	0,270 ml	0,270 ml	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml	0,360 ml	0,360 ml
Acétate de sodium	0,002 g	0,002 g	0,002 g
Glutathion réduit	0,002 g	0,002 g	0,002 g
Acide chlorhydrique 1N	qsp pH 6,0*	qsp pH 6,0*	qsp pH 6,0*
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml
Azote	qsp barbotage	qsp barbotage	qsp barbotage

* le pH indiqué est un pH réel. Il est obtenu par pHmétrie après dilution au 1/5 de la solution par de l'eau distillée. Le pH apparent de la solution pure est différent.

Cette solution composée d'un mélange solvant constitué de 30% de propylèneglycol, de 40% de polyéthylèneglycol 400 et de 30% d'eau (solution n°20), permet de solubiliser environ 200 mg/ml de paracétamol à 20°C. Le choix d'une concentration de 160 mg/ml permet d'éviter tout risque de recristallisation, notamment à basse température. Dans ces conditions, un volume de 6,25 ml de ladite solution renferme 1000 mg de paracétamol.

Solutions diluées

Constituant	Solution paracétamol seul (par ml)	Solution de paracétamol associé à la codéine (par ml)	
		Ce morphinique est la codéine	Ce morphinique est la morphine
Paracétamol	0,0125 g	0,125 g	0,125 g
Sulfate de codéine $3H_2O$	-	0,00018 g	-
Chlorhydrate de morphine 3 H ₂ O	-	-	0,000019 g
Mannitol	0,025 g	0,025 g	0,025 g
Hydrogénophosphate de sodium dihydraté	0,00025g	0,00025g	0,00025g
Chlorure de sodium	0,0020 g	0,0020 g	0,0020 g
Ethylène diamino téra-acétate disodique	0,0001 g	0,0001 g	0,0001 g
Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium	qsp pH 5,5	qsp pH 5,5	qsp pH 5,5
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml
Azote	qsp barbotage	qsp barbotage	qsp barbotage

Les compositions selon l'invention trouvent leur emploi en thérapeutique comme médicament de la douleur. Pour les douleurs modérées, les solutions contiennent seulement du paracétamol. Pour les douleurs plus aiguës, les solutions contiennent, en outre, un analgésique morphinique. Par ailleurs, les solutions de paracétamol ont des propriétés antipyriétiques.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter :

10

EXEMPLE I**Détermination du mélange solvant optimal****1.1 - Solutions concentrées**

15 Des quantités croissantes de paracétamol ont été introduites dans des mélanges de solvants. La vitesse de dissolution du paracétamol augmentant avec la température, les essais de solubilisation dans ces différents milieux ont été réalisés en chauffant à

60°C le mélange de solvants. Après dissolution complète du paracétamol, les solutions ont été placées 72 heures à 25°C et à 4°C.

Les solubilités obtenus sont rassemblées dans le tableau ci-après :

N° essai	Eau (ml)	Propylène glycol (ml)	PEG 400 (ml)	Ethanol (ml)	Tétraglycol (ml)	Solubilité à +4°C (mg/ml)	Solubilité à +25°C (mg/ml)
1	0,3	0,4	0,3	-	-	110	130
2	0,4	0,3	0,3	-	-	110	130
3	0,15	0,3	0,4	-	0,15	190	230
4	0,5	-	0,5	-	-	110	150
5	0,4	0,3	0,2	0,1	-	< 110	120
6	0,5	0,3	0,1	0,1	-	< 100	130
7	0,4	0,4	0,1	0,1	-	< 100	150
8	0,5	0,3	0,2	-	-	< 100	120
9	0,6	0,3	0,1	-	-	< 100	< 100
10	0,5	0,4	0,1	-	-	< 100	110
11	0,55	0,3	0,05	0,1	-	< 100	< 100
12	0,45	0,4	0,05	0,1	-	< 100	120
13	0,65	0,3	0,05	-	-	< 100	< 100
14	0,55	0,4	0,05	-	-	< 100	< 100
15	0,4	0,4	0,2	-	-	< 100	150
16	0,45	0,45	0,1	-	-	< 100	110
17	0,4	0,2	0,4	-	-	160	200
18	0,5	0,2	0,3	-	-	100	160
19	0,5	0,1	0,3	0,1	-	100	190
20	0,3	0,3	0,4	-	-	190	200
21	0,3	0,2	0,35	-	0,15	160	210
22	0,25	0,25	0,35	-	0,15	170	220

5

La solubilité dans les mélanges de solvants n'augmente pas toujours avec la température. L'adjonction d'éthanol n'augmente pas la solubilité.

En outre, en raison des phénomènes de sursaturation qui apparaissent dans de telles solutions, notamment dans les milieux contenant du PEG, on observe un retard à la cristallisation après refroidissement. Dans ces conditions, ces solutions ont été maintenues pendant 14 jours à 20°C, puis on a ajouté, dans les solutions ne présentant pas de cristaux après cette période, un cristal de paracétamol afin de provoquer la cristallisation des solutions en sursaturation éventuelle. Finalement c'est la solution n° 20 ou la solution n° 3 qui a présenté la solubilité la plus élevée en paracétamol, comprise entre 160 mg/ml et 170 mg/ml selon la température.

10 1.2 - Solutions diluées

Des quantités de paracétamol très supérieures à la limite de solubilité ont été introduites dans des mélanges de solvants portés à 30° C. Après agitation et refroidissement à 20°C, les solutions sont filtrées. La teneur de ces solutions en paracétamol est déterminée par mesure de l'absorbance à 240 nm d'une dilution au 1/200ème du filtrat.

Les résultats figurent dans les tableaux ci-après.

Nature de la solution (sauf indication contraire, le solvant principal est l'eau distillée)	Concentration en paracétamol (mg/50 ml)
Eau	720
Glucose 5 %	710
Lévulose 4,82 %	730
Mannitol 7 %	680
Sorbitol 5 %	685
Chlorure de sodium 0,9 %	615
Gluconoglucoheptonate de calcium 10 %	670
Solution de Lestrade (glucose 5%, chlorure de sodium 0,2%, chlorure de potassium 0,15%, glucono glucoheptonate de calcium 1,1%)	730
Solution de Ringer (chlorure de sodium 0,7%, chlorure de potassium 0,1%, chlorure de sodium 0,013%)	730
Solution de Ringer phosphate (chlorure de sodium 0,7%, phosphate monopotassique 0,182%, chlorure de calcium 0,013%)	710
Solution de Ringer acétate (chlorure de sodium 0,7%, acétate de potassium 0,131%, chlorure de calcium 0,013%)	715
Urée 0,3 molaire	725

Nature de la solution (les solutions suivantes ont été réalisées dans la solution de Ringer)	Concentration en paracétamol (mg/50 ml)
Solution de Ringer pure	735
+ PEG 4000 4,0% + Propyléneglycol 1,0% + Ethanol 0,5 %	905
+ PEG 4000 4,0% + Propyléneglycol 1,0% + Ethanol 1,0 %	905
+ PEG 4000 4,0% + Propyléneglycol 1,0% + Ethanol 2,0 %	930

Nature de la solution (les solutions suivantes ont été préparées dans une solution de chlorure de sodium 0,9 %)	Concentration en paracétamol (mg/50 ml)
Chlorure de sodium 0,9 %	615
+ Tétraglycol 0,6 %	640
+ Tétraglycol 1,2 %	680
+ Tétraglycol 3,0 %	720
+ PEG 4000 1,0 %	630
+ PEG 4000 1,0% + Tétraglycol 0,6 %	660
+ PEG 4000 1,0% + Tétraglycol 1,2 %	710
+ PEG 4000 3,0% + Tétraglycol 2,0 %	950

La présence de PEG augmente la solubilité du paracétamol.

On a déterminé les solubilités du paracétamol dans des mélanges de PEG 4000 et de solution de chlorure de sodium à 0,9% dans l'eau distillée, à des concentrations variant entre 0 et 7%, en fonction de la température.

Les résultats figurent dans le tableau suivant :

Concentration en PEG 4000 (%/v) dans la solution de chlorure de sodium à 0,9%	Volume (ml) de solvant nécessaire pour solubiliser 1000 mg de paracétamol en fonction de la température				
	4°C	17°C	22°C	30°C	42°C
0 %	130	92	80	65	42
1 %	99	78	67	63	47
2 %	91	72	63	59	45
3 %	80	64	56	54	41
4 %	82	62	57	49	36
5 %	79	59	51	46	34
7%	78	61	48	42	30

4.1 - Solution concentrée

CONSTITUANT	QUANTITE	
	Solution sans barbotage d'azote	Solution avec barbotage d'azote
Paracétamol	0,160 g	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml	0,360 ml
Hydroxyde de sodium ou HCl 1N	qsp pH 6,0	qsp pH 6,0
Azote	néant	qsp barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml

La solution 20 contenant le paracétamol à raison de 160 mg/ml, ajustée à pH 6,0 par l'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique 1N, a subi ou non un barbotage d'azote. Des flacons remplis sous azote ou sous air, à raison de 10 ml de ces solutions, soigneusement bouchés et sertis, ont été stérilisés par autoclavage à 121°C pendant 20 minutes. On a mesuré ensuite, par chromatographie liquide, le pourcentage de pics secondaires par rapport au pic principal du paracétamol, ainsi que l'intensité de la coloration rose par mesure de l'absorbance de la solution par spectrophotométrie d'absorption à la longueur d'onde maximale d'absorption, soit 500 nm.

Résultats

15

Solution testée	Pics secondaires en % du pic principal du paracétamol	Absorbance de la solution à 500 nm
Solution autoclavée sans azote	0,054	0,08
Solution autoclavée avec azote	0,036	0,03

La différence de coloration de la solution sous azote est donc très nette.

Afin de vérifier que les solutions de paracétamol à 0% et 1% de PEG restaient limpides au froid, les solutions suivantes ont été réalisées :

Constituant	Solution sans PEG	Solution avec PEG 1%
Paracétamol	1 g	1 g
PEG 4000	-	1 g
Solution de chlorure de sodium à 0,9% dans l'eau ppi	qsp 125 ml	qsp 100 ml

5 Après maintien de ces solutions à 4°C pendant 10 jours, aucun des flacons testés ne présentait de cristallisation. La présence du PEG n'est donc pas nécessaire pour le maintien de la clarté de la solution dans le laps de temps étudié.

EXEMPLE II

10 **Essais de détermination de la nature de la décomposition du paracétamol en solution**

2.1 - Mise en évidence de l'instabilité du paracétamol en solution

Une solution de paracétamol dans l'eau ou dans la solution n°20 se colore 15 rapidement en rose par exposition à la lumière ou par maintien à température élevée. A 50°C, cette coloration se produit après 2 semaines. L'application de cette coloration se traduit par une augmentation de l'absorbance de la solution à un max de 500 nm. Selon l'article de FAIRBROTHER cité plus haut, l'exposition du paracétamol à l'humidité peut conduire à une hydrolyse en para-aminophénol, suivie 20 d'une oxydation, avec apparition d'une coloration rose, caractéristique de la formation de quinoneimine.

2.2 - Nature des produits de dégradation du paracétamol

Dans les solutions aqueuses ou partiellement aqueuses, on ne retrouve pas de p-aminophénol au cours de la conservation. Il se forme rapidement des composés 25 colorés de teinte rosâtre, la vitesse de réaction étant fonction de la température et de la lumière. Au cours du temps, l'intensité de la coloration de ces dérivés augmente et évolue vers le brun.

Tout se passe donc comme si, contrairement à ce qui est indiqué dans la littérature, la dégradation du paracétamol faisait d'abord appel à un processus oxydatif puis à une hydrolyse. Dans cette hypothèse, le paracétamol pourrait réagir avec un oxydant contenu dans la solution, par exemple l'oxygène dissous dans la phase aqueuse. Ce mécanisme mettrait en jeu la formation de radicaux libres permettant des couplages moléculaires, responsables de la formation de dérivés colorés évoluant du rose au brun.

2.3 - Essais d'inhibition de la formation de composés radicalaires

Une réaction typique mettant en jeu la formation de radicaux libres est constituée par l'addition d'une solution aqueuse d'eau oxygénée à 30 % et de sulfate de cuivre pentahydraté à 62,5 mg/ml à une solution aqueuse de paracétamol à 1,25 %. En quelques minutes, il se produit une réaction colorée évoluant du jaune au brun foncé. L'intensité de la coloration obtenue décroît si l'on ajoute préalablement à la solution de paracétamol des capteurs de radicaux libres ou du glycérol. L'intensité de la coloration est fonction de la nature du capteur de radicaux libre ajouté, dans l'ordre d'intensité décroissante suivant :

Paracétamol seul > paracétamol + N-acétylcystéine > paracétamol + cystéine > paracétamol + sorbitol > paracétamol + mannitol > paracétamol + glycérol.

20

EXEMPLE III

Stabilisation du paracétamol en solution par choix du pH de stabilité optimale

3.1 - Solution concentrée

25

Solution testée

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml
Hydroxyde de sodium 1N ou Acide chlorhydrique 1N qsp	pH 7,0 - 8,0 - 8,5 - 9,0 - 9,5 - 10,0 correspondant à pH réel : pH 5,8 - 6,7 - 7,1 - 7,5 - 8,0 - 8,5
Azote	qsp
Eau pour préparations injectables	barbotage et remplissage qsp 1,000 ml

La solution 20 contenant le paracétamol à raison de 160 mg/ml a été ajustée à différents pH : pH apparent au pH réel après dilution au 1/5 (entre parenthèses) : 7,0 (5,8) - 8,0 (6,7) - 8,5 (7,1) - 9,0 (7,5) - 9,5 (8,0) - 10,0 (8,5) par une solution d'hydroxyde de sodium ou d'acide chlorhydrique normale. Des flacons remplis sous azote à raison de 10 ml de ces solutions, soigneusement bouchés et sertis ont été stérilisés par autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, puis dans tous les cas, exposés soit à 105°C à l'obscurité pendant 72 heures, soit au rayonnement d'une lumière actinique à 5000°K à 25°C pendant 264 heures.

10 Résultats

Après autoclavage, seule la solution ajustée à pH 10 présente une coloration rose. Après conservation à 105°C pendant 72 heures, l'absorbance à 500 nm ainsi que la teneur en produits de dégradation du paracétamol est minimale dans la gamme de pH comprise entre 7,0 et 9,5. Après conservation à la lumière, l'intensité de la coloration croît avec le pH. Elle est minimale à pH 7,0 (réel 5,8). Ni la teneur en paracétamol, ni le taux de produits de dégradation ne sont affectés par le pH.

3.2 - Solution diluée

20

Solution testée

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,008 g
Chlorure de sodium	0,0067 g
Phosphate disodique dihydraté	0,0012 g
Acide citrique à 5 % qsp	pH 5,0 - 6,0 - 7,0
Azote qsp	barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

La solution aqueuse diluée et tamponnée contenant le paracétamol à raison de 8 mg/ml a été ajustée à différents pH : pH 5,0 - 6,0 - 7,0 à l'aide d'une solution d'acide citrique.

Des flacons remplis sous azote à raison de 10 ml de ces solutions, soigneusement bouchés et sertis, ont été stérilisés ou non, par autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, puis dans tous les cas, exposés à 70°C à l'obscurité pendant 231 heures.

5 **Résultats**

Après autoclavage, seule la solution ajustée à pH 7 présente une coloration rose. Après conservation, la même solution présente la coloration rose la plus intense. A pH 6,0 et 5,0, les solutions sont faiblement colorées.

10

EXEMPLE IV

Stabilisation du paracétamol en solution par élimination de l'oxygène par barbotage d'azote

15 **4.2 - Solution diluée**

Solution testée

CONSTITUANT	QUANTITE	
	Solution sans barbotage d'azote	Solution avec barbotage d'azote
Paracétamol	0,008 g	0,008 g
Chlorure de sodium	0,008 g	0,008 g
Phosphate disodique dihydraté	0,001 g	0,001 g
Acide citrique à 5 %	qsp pH 6,0	qsp pH 6,0
Azote	néant	qsp barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml	qsp 1,000 ml

20 La solution aqueuse diluée contenant le paracétamol est ajustée à pH 6,0 à l'aide d'une solution d'acide citrique.

Des flacons remplis sous azote à raison de 10 ml de ces solutions, soigneusement bouchés et sertis sont maintenus à l'étuve à 98°C pendant 15 heures.

On mesure ensuite, par chromatographie liquide, le pourcentage des pics secondaires par rapport au pic principal du paracétamol, ainsi que l'intensité de la coloration rose par mesure de l'absorbance de la solution par spectrophotométrie d'absorption à la longueur d'onde maximale d'absorption, soit 500 nm.

Résultats

Solution testée	Pics secondaires en % du pic principal du paracétamol	Absorbance de la solution à 500 nm
Solution conditionnée sans azote	1,57	0,036
Solution conditionnée avec azote	0,44	0,016

La coloration rose de la solution conditionnée sous azote est considérablement plus faible que celle obtenue après stérilisation sous azote de la solution conditionnée sans azote.

EXEMPLE V

Stabilisation de solutions de paracétamol par addition d'agents anti-radicalaires

5.1 - Solution concentrée

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml
Acide chlorhydrique 1N ou Na-OH 1N qsp	pH 6,0
Capteur de radicaux libres (voir # résultats)	qs (voir # résultats)
Azote qsp	barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

Les solutions ainsi préparées sont réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en Bromobutyl et operculés par une capsule aluminium. Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, les flacons ont été conservés 48 heures, soit sous une lumière actinique à 5500°K à température ambiante, soit à 70°C à l'obscurité. On examine l'apparition d'une coloration éventuelle de la préparation.

Résultats

Capteur de radicaux libres	Concentration	Aspect de la solution à la lumière		Aspect de la solution à 70°C	
		Couleur	intensité	Couleur	intensité
Pas de capteur	-	rose	(+)	rose	(++)
Disulfite de sodium	0,295 mg/ml	incolore		incolore	
Ascorbate de sodium	1,0 mg/ml	jaune	(+)	jaune	(+)
Glutathion réduit	1 mg/ml	incolore		incolore	
Glutathion réduit	8 mg/ml	incolore		incolore	
Cystéine chlorhydra.	1 mg/ml	trouble		trouble	
α-monothioglycérol	1 mg/ml	incolore		incolore	
Dithiothréitol	1 mg/ml	incolore		incolore	
Mannitol	50 mg/ml	incolore		incolore	

5.2 - Solution diluée

10

Solutions testées

CONSTITUANT	QUANTITE		
	formulation A	formulation B	formulation C
Paracétamol	0,008 g	0,01 g	0,0125 g
Chlorure de sodium	0,008 g	0,008 g	0,00486 g
Phosphate disodique dihydraté ou acétate de sodium	0,001 g	0,001 g	0,00125 g
Acide chlorhydrique	qsp pH 6,0	qsp pH 6,0	qsp pH 5,5
C.R.L.	qs (voir # résultats)		
Azote	qsp	barbotage et remplissage	
Eau pour préparations injectables		qsp 1,000 ml	

Les solutions ainsi préparées ont été réparties en flacons de 10 ml, 100 ml ou 80 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en Bromobutyl et operculés par une capsule aluminium. On a examiné le rosissement éventuel de la préparation.

5 Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, les flacons ont été conservés 48 heures, soit sous une lumière actinique à 5500°K à température ambiante, soit à 70°C à l'obscurité (formulation A).

10 Après autoclavage à 124°C pendant 7 minutes, les flacons ont été conservés pendant 48 heures à température ambiante à l'obscurité (formulation B et C). On a examiné le rosissement éventuel de la préparation et on a dosé le paracétamol ainsi que le C.R.L. lorsqu'il s'agissait d'un dérivé thiol.

Résultats

C.R.L. utilisé	Concentration	Aspect de la solution à la lumière		Aspect de la solution à 70°C	
		Couleur	intensité	Couleur	intensité
Pas de C.R.L.	-	rose	(+)	rose	(++)
Thio-urée	0,5 mg/ml	incolore		incolore	
Dithiothréitol	1 mg/ml	incolore		incolore	
α -monothioglycérol	1 mg/ml	incolore		incolore	
Glutathion	1 mg/ml	incolore		incolore	
Ascorbate de sodium	0,2 mg/ml	rose	(+)	rose	(+)
	0,4 mg/ml	incolore		jaune	(+)
	0,6 mg/ml	rose (+)		jaune	(+)
	1,0 mg/ml	incolore		jaune	(+)
Cystéine chlorhydrate	0,05 mg/ml	incolore		incolore	
	0,1 mg/ml	incolore		incolore	
	0,25 mg/ml	incolore		incolore	
	0,5 mg/ml	incolore		incolore	
	0,75 mg/ml	incolore		incolore	
	1 mg/ml	incolore		incolore	
	2 mg/ml	incolore		incolore	
	5 mg/ml	incolore		incolore	

C.R.L. utilisé	Concentration	Aspect de la solution		Dosages (en % de la théorie)	
		Couleur	intensité	C.R.L.	Paracétamol
Cystéine chlorhydrate monohydrate	0,2 mg/ml	incolore		80 %	99,2 %
Cystéine chlorhydrate monohydrate	0,5 mg/ml	incolore		95 %	99,6 %
N-acétylcystéine	0,2 mg/ml	incolore		88 %	99,2 %
Mannitol	20 mg/ml	incolore			
Mannitol	40 mg/ml	incolore			
Mannitol	50 mg/ml	incolore			
Glucose	50 mg/ml	incolore			

EXEMPLE VI

5 Stabilisation de solutions de paracétamol contenant un dérivé morphinique par l'addition de capteur de radicaux libres

6.1 - Solution concentrée**Solutions testées**

10

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,160 g
Phosphate de codéine	0,008 g
Propylène glycol	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml
Acide chlorhydrique 1N qsp	qsp pH 6,0
Capteur de radicaux libres	qs (voir # résultats)
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

Les solutions ainsi préparées sont réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en Bromobutyl et operculés par une capsule aluminium. Après

autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, les flacons ont été conservés 48 heures, soit sous une lumière actinique à 5500°K à température ambiante, soit sous une lumière actinique à 5500°K à température ambiante, soit à 70°C à l'obscurité. On examine l'apparition d'une éventuelle coloration de la préparation.

5

Résultats

Capteur de radicaux libres	Concentration	Aspect de la solution à la lumière	Aspect de la solution à 70°C
		Couleur intensité	Couleur intensité
Pas de capteur de radicaux libres	-	rose (+)	rose (++)
Disulfite de sodium	0,295 mg/ml	jaune (+)	jaune (++)
Ascorbate de sodium	1,0 mg/ml	jaune (++)	jaune (+++)
Gluthation réduit	1 mg/ml	jaune (+)	jaune caramel (+++)
	8 mg/ml	incolore	jaune (++)
	16 mg/ml	incolore	jaune (+)
Dithiothréitol	1 mg/ml	rose violet (+++)	rose violet (++++)
Hypophosphite de sodium	5 mg/ml	rose (+)	rose (++)

6.2 - Solution diluée

10

Solutions testées

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,008 g
Phosphate de codéine	0,0004 g
Chlorure de sodium	0,008 g
Phosphate disodique dihydraté	0,0015 g
Acide chlorhydrique	qsp pH 6,0
Capteur de radicaux libres	qs (voir # résultats)
Azote	qsp barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

Les solutions ainsi préparées ont été réparties en flacons de 10 ml, bouchés à l'aide d'un bouchon en Bromobutyl et operculés par une capsule aluminium. Après autoclavage à 121°C pendant 20 minutes, les flacons ont été conservés 48 heures, soit sous une lumière actinique à 5500°K à température ambiante, soit à 70°C à l'obscurité. On a examiné l'apparition d'une coloration de la préparation.

Sur la solution ne contenant pas de capteur de radicaux libres et sur la solution contenant 0,5 mg/ml de chlorhydrate de cystéine comme agent anti-radicalaire, on dose le paracétamol et la codéine par chromatographie liquide à haute performance, immédiatement après autoclavage, comparativement aux mêmes solutions non autoclavées.

Résultats sur l'aspect des solutions

Capteur de radicaux libres	Concentration	Aspect de la solution à la lumière	
		Couleur intensité	Couleur intensité
Pas de capteur de radicaux libres	-	rose (+)	rose (+)
Disulfite de sodium	0,295 mg/ml	incolore	incolore
Dithiothréitol	0,5 mg/ml	incolore	incolore
Monothioglycérol	0,5 mg/ml	gris	gris
Gluthation réduit	2,0 mg/ml	incolore	incolore
N-acétylcystéine	2,0 mg/ml	gris (+)	gris (+)
Cystéine chlorhydrate	0,05 mg/ml	incolore	rose (+)
	0,1 mg/ml	incolore	incolore
	0,25 mg/ml	incolore	incolore
	0,5 mg/ml	incolore	incolore
	0,75 mg/ml	incolore	incolore
	1,0 mg/ml	incolore	incolore
	2,0 mg/ml	incolore	incolore
	5,0 mg/ml	incolore	incolore

Résultats sur le dosage du paracétamol et de la codéine

Solution testée	Constituant dosé	Solution non stérilisée	Après stérilisation
Solution sans capteur de radicaux libres	Paracétamol Codéine	0,0078 g/ml 0,00043 g/ml	0,0077 g/ml 0,00042 g/ml
Solution contenant 0,5 mg/ml de chlorhydrate de cystéine	Paracétamol Codéine	0,0082 g/ml 0,00042 g/ml	0,0081 g/ml 0,00042 g/ml

On constate ainsi d'une part l'absence d'apparition d'une coloration et d'autre part une parfaite conservation des principes actifs après stérilisation à la chaleur.

EXEMPLE VII

Tolérance biologique de la préparation

10 **7.1 - Tolérance hématologique**

Solution testée

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml
Azote qsp	barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

15 Le pH de cette solution n'a pas été ajusté. Le pH apparent est de 7,6, soit un pH réel de 6,5.

Du sang total humain est incubé avec la solution testée, à volume égal. Toutes les 10 minutes, 2 ml du mélange sont prélevés et centrifugés 5 minutes à 5000 T/minute. 100 µl du surnageant sont dilués dans 1 ml d'eau distillée. L'absorbance de cette solution est déterminée contre de l'eau à 540 nm, longueur d'onde du maximum d'absorption de l'hémoglobine.

L'étude est réalisée comparativement à un témoin négatif (sérum physiologique) et un témoin positif (eau pour préparations injectables pure).

10 Résultats

Les absorbances des différentes solutions après différents temps d'incubation sont fournies dans le tableau ci-après :

Solution	T0	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Eau p.p.i	2,23	2,52	2,30	2,37	2,38	2,33	2,36
Sérum physiol.	0,04	0,05	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04
Sol. testée	0,09	0,19	0,27	0,25	0,24	0,24	0,25

15

Aucun effet d'hémolyse ne peut être décelé.

7.2 - Tolérance musculaire

20 Solution testée

CONSTITUANT	QUANTITE
Paracétamol	0,160 g
Propylène glycol	0,270 ml
PEG 400	0,360 ml
Azote qsp	barbotage et remplissage
Eau pour préparations injectables	qsp 1,000 ml

Le pH de cette solution n'a pas été ajusté. Le pH apparent est de 7,6.

Des rats Sprague-Dawley, pesant entre 260 g et 450 g sont anesthésiés par une injection IP de carbamate d'éthyle (2 ml/kg d'une solution aqueuse à 50%). Le 5 muscle extensor digitorum longus est prélevé de la patte arrière, gauche ou droite, et placé dans un milieu tampon répondant à la composition suivante :

CONSTITUANT	QUANTITE
Chlorure de sodium	6,8 g
Chlorure de potassium	0,4 g
Dextrose	1,0 g
Bicarbonate de sodium	2,2 g
Rouge de phénol (sel de sodium)	0,005 g
Eau distillée qsp	1 litre
Acide chlorhydrique 1N qsp	pH 7,4

Le muscle est provisoirement fixé sur une planchette et maintenu par les tendons.

10 Le produit à étudier est injecté à raison de 15 µl à l'aide d'une seringue Hamilton n°702 de 25 µl de capacité. Le muscle est ensuite placé sur une grille et plongé dans la solution tampon maintenue à 37°C sous barbotage de carbogène pendant toute la durée de l'incubation. Toutes les 30 minutes, les muscles sont introduits dans un tube contenant un tampon neuf à 37°C. L'opération est recommandée 4 fois. La 15 solution de tampon incubée est analysée pour détermination de l'activité de la créatine-kinase.

L'étude est menée comparativement à :

- muscle seul non injecté (blanc)

20 • aiguille seule (introduction de l'aiguille sans injection de produit)

- sérum physiologique
- solution de Triton X-100 (témoin positif)
- solution 20
- solution 20 + paracétamol 160 mg/ml

La créatine-kinase est dosée sur un automate HITACHI 704 à l'aide du kit réactif Enzyline CK NAC optimisé 10 (Biomérieux).

Résultats

5 Les activités de la créatine-kinase (UI/l) dans les différentes solutions après différents temps d'incubation sont fournies dans le tableau ci-après :

Solution testée	30 min	60 min	90 min	120 min	TOTAL
Muscle seul	23 ± 6	24 ± 12	15 ± 7	13 ± 5	75
Aiguille seule	35 ± 6	33 ± 10	20 ± 4	18 ± 7	106
Sérum physiol.	30 ± 6	30 ± 12	17 ± 5	23 ± 4	100
Triton X-100	12802 ± 2114	1716 ± 978	155 ± 89	289 ± 251	14 962
Solution 20 (excipients)	71 ± 24	89 ± 40	39 ± 27	62 ± 39	261
Solution 20 + paracétamol	141 ± 40	150 ± 60	68 ± 63	34 ± 24	393

10 Aucun phénomène de nécrose ne peut être constaté avec les compositions selon l'invention, les différences entre les résultats cumulés avec la solution excipient n'étant pas significatives.

REVENDICATIONS

1. Nouvelles formulations liquides, stables, à base de paracétamol dans un solvant aqueux.
- 5 2. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 1, dans laquelle le solvant aqueux est un mélange renfermant de l'eau et un polyol ou un alcool soluble dans l'eau.
- 10 3. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 1 et la revendication 2, dans un solvant aqueux, caractérisées en ce que le solvant aqueux est désoxygéné par un barbotage d'un gaz inerte insoluble dans l'eau.
- 15 4. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquelles le pH du solvant aqueux est ajusté par un agent tampon, à une valeur s'échelonnant de 4 à 8.
- 20 5. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 4, dans lesquelles l'agent tampon fournit un pH de l'ordre de 6,0.
- 25 6. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 4, dans lesquelles on ajoute en supplément au moins un agent capteur de radicaux libres.
7. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 6, dans lesquelles le capteur de radicaux libres est choisi parmi les dérivés de l'acide ascorbique les composés organiques porteurs d'au moins une fonction thiol, et les polyols.
- 30 8. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 6 ou la revendication 7, dans lesquelles les dérivés de l'acide ascorbique sont choisis dans le groupe formé de l'acide D-ascorbique, de

l'acide L-ascorbique, des ascorbates de métal alcalin, des ascorbates de métal alcalin, des ascorbates de métal alcalino-terreux et des esters d'acide ascorbique solubles en milieu aqueux.

- 5 9. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 6 dans lesquelles le composé organique porteur de fonction thiol est choisi parmi les composés de la série aliphatique ou cyclanique, porteurs d'une ou plusieurs fonctions thiols.
- 10 10. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 6 et la revendication 9, dans lesquelles le composé porteur de fonction thiol est choisi dans le groupe formé de l'acide thioglycolique, de l'acide thiolactique, du dithiothreitol, du glutathion réduit, de la thiourée, de l' α -thioglycérol, de la cystéine, de l'acétylcystéine et de l'acide mercaptoéthane sulfonique.
- 15 11. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 6 et la revendication 7, dans lesquelles le polyol est un alcool aliphatique polyhydroxylé ayant de 2 à 10 atomes de carbone.
- 20 12. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 6 et la revendication 7, dans lesquelles le polyol est un sucre ou un glucitol, linéaire ou cyclique, ayant de 2 à 10 atomes de carbone, choisis parmi le mannitol, le sorbitol, l'inositol et le glucose.
- 25 13. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 12, dans lesquelles le polyol est un glycérol.
- 30 14. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre au moins un agent complexant.

15. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 14, dans lesquelles la concentration en paracétamol varie de 2 mg à 50 mg/ml pour des solutions diluées.
- 5 16. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 14, dans lesquelles la concentration en paracétamol varie de 60 mg à 350 mg/ml pour des solutions concentrées.
- 10 17. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 14, dans lesquelles on ajoute à la préparation une quantité judicieusement calculée d'agent isotonisant.
- 15 18. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisées en ce que pour l'administration par voie parentérale, on stérilise à la chaleur les solutions.
- 20 19. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un antalgique central comme par exemple un analgésique morphinique.
- 25 20. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 19, dans lesquelles l'analgésique morphinique est un dérivé morphinique d'extraction, d'hemi-synthèse ou de synthèse un dérivé de la phénylpipéridine, un dérivé de l'acide nipécotique, un dérivé du phénylecyclohexanol ou un dérivé de la phénylazépine.
21. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 19 dans lesquelles l'analgésique morphinique est présent à une dose variant de 0,05 à 5 % du paracétamol lorsqu'il s'agit de la morphine et de 30 0,2 à 2,5 % lorsqu'il s'agit de la codéine.
22. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un agent anti-inflammatoire du type phénylacétique.

23. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon la revendication 22 caractérisées en ce que l'agent anti-inflammatoire est le kétoprofène.

5

24. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un agent anti-émétique.

10 25. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un agent anti-épileptique.

15 26. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un corticostéroïde.

20 27. Nouvelles formulations liquides à base de paracétamol, stables, selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un agent antidépresseur tricyclique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/165 A61K47/12 A61K47/20 A61K47/02 A61K47/26

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 26, 29 December 1986 Columbus, Ohio, US; abstract no. 232386, YAN, ZHENG; ET AL.: "Preparation of paracetamol injections" XP002030816 see abstract & YAOXUE TONGBAO, vol. 21, no. 7, 1986, pages 387-389, ----	1,2,4,5
Y	-/-	3

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

10 November 1997

Date of mailing of the international search report

09/12/1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01452

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 474 757 A (CHUNG S. YANG) 12 December 1995 see claims 16-20 see column 3, line 43 - column 4, line 3 see column 7, line 39 - column 8, line 10 see column 10, line 12 - line 44 ---	1,2,6,7, 9,10,15, 16,19,20
X	US 4 314 989 A (GERALD M. ROSEN) 9 February 1982 see claims 1,2,6 see example 2 ---	1,2,6,7
X	DATABASE WPI Week 9444 16 August 1991 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-355463 XP002030817 & KR 9 311 994 A (DAEKWANG PHARM. CO.) , 23 December 1993 see abstract ---	1,2,18
X	DATABASE WPI Week 8526 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-154902 XP002045739 & HU 34 687 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) , 29 April 1985 see abstract ---	1,2,6,7, 11,12,15
X	DATABASE WPI Week 8423 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 84-144236 XP002045740 & RO 82 841 A (INTR MEDICAMENTE BIOFARM) , 30 October 1983 see abstract ---	1,2,6,7, 11,12,15
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 20, 13 November 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 266132, XP002045737 see abstract & JP 07 206 689 A (BAANETSUTO LAB LTD.) 8 August 1995 ---	1,2,6,7, 11,13,15
Y	WO 95 23595 A (PROCTER & GAMBLE) 8 September 1995 see claims 1,6,7 see page 7, line 31 - line 35 see page 10; example 1 ---	3
-/--		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01452

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5474757 A	12-12-95	AU 5442094 A MX 9306392 A WO 9408628 A	09-05-94 31-05-94 28-04-94
US 4314989 A	09-02-82	NONE	
WO 9523595 A	08-09-95	US 5510389 A AU 1935795 A CA 2184365 A	23-04-96 18-09-95 08-09-95
DE 4327462 A	23-02-95	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01452

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 43 27 462 A (WEISCHER, CARL HEINRICH; ET AL.) 23 February 1995 see the whole document -----	1-27

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No
PCT/FR 97/01452

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 474 757 A (CHUNG S. YANG) 12 décembre 1995 voir revendications 16-20 voir colonne 3, ligne 43 - colonne 4, ligne 3 voir colonne 7, ligne 39 - colonne 8, ligne 10 voir colonne 10, ligne 12 - ligne 44 ----	1,2,6,7, 9,10,15, 16,19,20
X	US 4 314 989 A (GERALD M. ROSEN) 9 février 1982 voir revendications 1,2,6 voir exemple 2 ----	1,2,6,7
X	DATABASE WPI Week 9444 16 août 1991 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-355463 XP002030817 & KR 9 311 994 A (DAEKWANG PHARM. CO.) , 23 décembre 1993 voir abrégé ----	1,2,18
X	DATABASE WPI Week 8526 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-154902 XP002045739 & HU 34 687 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) , 29 avril 1985 voir abrégé ----	1,2,6,7, 11,12,15
X	DATABASE WPI Week 8423 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 84-144236 XP002045740 & RO 82 841 A (INTR MEDICAMENTE BIOFARM) , 30 octobre 1983 voir abrégé ----	1,2,6,7, 11,12,15
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 20, 13 novembre 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 266132, XP002045737 voir abrégé & JP 07 206 689 A (BAANETSUTO LAB LTD.) 8 août 1995 ----	1,2,6,7, 11,13,15
2		-/-

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No
PCT/FR 97/01452

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 95 23595 A (PROCTER & GAMBLE) 8 septembre 1995 voir revendications 1,6,7 voir page 7, ligne 31 - ligne 35 voir page 10; exemple 1 ----	3
A	DE 43 27 462 A (WEISCHER, CARL HEINRICH; ET AL.) 23 février 1995 voir le document en entier -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01452

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5474757 A	12-12-95	AU 5442094 A		09-05-94
		MX 9306392 A		31-05-94
		WO 9408628 A		28-04-94
US 4314989 A	09-02-82	NONE		
WO 9523595 A	08-09-95	US 5510389 A		23-04-96
		AU 1935795 A		18-09-95
		CA 2184365 A		08-09-95
DE 4327462 A	23-02-95	NONE		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Application No

PCT/US 95/02488

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9504527	16-02-95	AU-B-	7629994	28-02-95

WO-A-8802625	21-04-88	US-A-	5071643	10-12-91
		AU-B-	606367	07-02-91
		AU-A-	8157387	06-05-88
		CA-A-	1316823	27-04-93
		DE-A-	3772760	10-10-91
		EP-A,B	0293406	07-12-88
		JP-T-	1502185	03-08-89
		KR-B-	9406270	14-07-94
		KR-B-	9408030	01-09-94
		KR-B-	9408031	01-09-94
		US-A-	5360615	01-11-94

US-A-5155273	13-10-92	US-A-	4954652	04-09-90
		AU-A-	8118591	23-01-92
		CA-A-	2046763	21-01-92
		CN-A-	1058391	05-02-92
		EP-A-	0469742	05-02-92
		JP-A-	4253944	09-09-92

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE VETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 97/ 01452	Date du dépôt international(jour/mois/année) 05/08/1997	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 05/08/1996
Déposant SCR PHARMATOP et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend _____ 4 _____ feilles.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche(voir le cadre I).
2. Il y a absence d'unité de l'invention(voir le cadre II).
3. La demande internationale contient la divulgation d'un listage de séquence de nucléotides ou d'acides aminés et la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage de séquence
 - déposé avec la demande internationale
 - fourni par le déposant séparément de la demande internationale
 - sans être accompagnée d'une déclaration selon laquelle il n'inclut pas d'éléments allant au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée.
 - transcrit par l'administration
4. En ce qui concerne le titre, le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
 Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:
5. En ce qui concerne l'abrégué,
 - le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
 - le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.
6. La figure des dessins à publier avec l'abrégué est la suivante:
 Figure n° _____ suggérée par le déposant.
 parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
 parce que cette figure caractérise mieux l'invention.
 Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No
PCT/FR 97/01452

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K31/165 A61K47/12 A61K47/20 A61K47/02 A61K47/26

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie ^a	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 26, 29 décembre 1986 Columbus, Ohio, US; abstract no. 232386, YAN, ZHENG; ET AL.: "Preparation of paracetamol injections" XP002030816 voir abrégé & YAOXUE TONGBAO, vol. 21, no. 7, 1986, pages 387-389, ---	1,2,4,5
Y	-/-	3

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

^a Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

2

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
10 novembre 1997	09/12/1997
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Ventura Amat, A